

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-215426

(43)Date of publication of application : 20.09.1991

(51)Int.Cl.

A61K 31/41
// C07D231/18

(21)Application number : 02-006756

(71)Applicant : MITSUBISHI KASEI CORP

(22)Date of filing : 16.01.1990

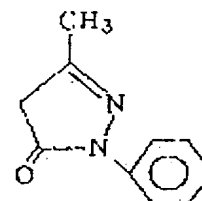
(72)Inventor : WATANABE TOSHIAKI
NISHI HIROYOSHI

(54) AGENT FOR SUPPRESSING INCREASE OF BLOOD SUGAR

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an agent for suppressing the increase of blood sugar containing 1-phenyl-3-methyl-2-pyrazoline-5-one as an active ingredient, having excellent suppressing action on the increase of blood sugar caused by functional disorders of spleen and useful for preventing the occurrence of diabetes mellitus and preventing from becoming chronic diabetes.

CONSTITUTION: The objective agent containing 1-phenyl-3-methyl-2-pyrazoline-5-one expressed by the formula or salt thereof as an active ingredient and obtained by properly blending the above-mentioned compound with carrier for preparation, vehicle, other additives ordinarily used and formulating according to ordinary method. The agent can be prepared in the form of tablet, soft gelatin capsule, injection, suspension, etc. The daily dose of the compound expressed by the formula is 1-100mg once to divided into 3 times/adult in the case of oral administration, 0.01-10mg divided into 2 to 5 times/adult in the case of intravenous injection and 1-100mg once to divided into 3 times/adult in the case of intrarectal administration.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑫ 公開特許公報(A) 平3-215426

⑤ Int. Cl.⁵
A 61 K 31/41
// C 07 D 231/18

識別記号
ADP

庁内整理番号
7475-4C
8213-4C

⑬ 公開 平成3年(1991)9月20日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 血糖上昇抑制剤

⑮ 特 願 平2-6756

⑯ 出 願 平2(1990)1月16日

⑰ 発 明 者 渡 辺 俊 明 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成株式会社
総合研究所内

⑱ 発 明 者 西 廣 吉 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号 三菱化成株式会社
内

⑲ 出 願 人 三菱化成株式会社 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号

⑳ 代 理 人 弁理士 長谷川 一 外1名

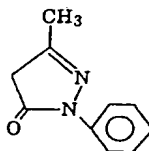
明 細 書

1. 発明の名称

血糖上昇抑制剤

2. 特許請求の範囲

(1) 次式(I):



(I)

で表わされる1-フェニル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オンまたは薬学的に許容されうるその塩を有効成分とする血糖上昇抑制剤。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は膵臓の機能障害に基づく血糖上昇に対する進行予防あるいは治療を目的とした1-フェニル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オンを有効成分とする血糖上昇抑制剤に関するものである。

[従来技術およびその問題点]

糖尿病は年々増大の一途をたどる近代病の一つ

で、副作用が少なく適法が容易で、かつ有効な治療剤の開発が盛んに行われている。

一方、糖尿病の発症と活性酸素との関わりについては近年多くの研究が進み、両者には密接な関係があることが明らかにされつつある。すなわち、糖尿病の発症機構の一つに血糖値(血中グルコース濃度を表わす)の降下因子として重要なインスリンを産生分泌する膵ランゲルハンス島の細胞破壊が挙げられる。この細胞破壊の原因として、生体内代謝物や外部由来の活性酸素であるスーパーオキシド(O_2^-)あるいは、 O_2^- がさらに酸化力の強い形となったヒドロキシラジカル(OH^\cdot)による膜の脂質過酸化が重要であると考えられている(日本臨床, 46, 120(1988))。この糖尿病が進展し慢性化すると、動脈硬化症を引き起こし、脳梗塞や心筋梗塞などの重篤な循環障害を合併することもある(日本臨床, 46, 113(1988))。

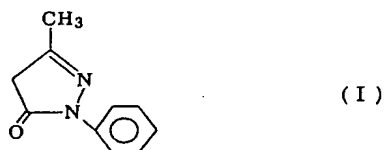
このような事実から、活性酸素による膜の脂質過酸化を抑制し、膵ランゲルハンス島の細胞破壊を予防することは糖尿病の進展・慢性化あるいは本疾

患に基づく合併症を予防しうるものと期待されているが、まだ実用化に至ったものはない。

本発明者らは、先に次式 (II)



(式中、R¹は水素原子、アリール基、炭素数1～5のアルキル基または総炭素数3～6のアルコキシカルボニルアルキル基を表わし；R²は水素原子、アリールオキシ基、アリールメルカプト基、炭素数1～5のアルキル基または炭素数1～3のヒドロキシアルキル基を表わし；あるいはR¹およびR²は、共同して炭素数3～5のアルキレン基を表わし；R³は水素原子、炭素数1～5のアルキル基または炭素数5～7のシクロアルキル基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、ベンジル基、ナフチル基または非置換基の、または炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～3のヒドロキシアルキル基、総炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアルキルメルカプト基、



で示される1-メチル-3-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンが前記 (II) 式で示されるピラゾロン誘導体の中では最も強力な血糖上昇抑制作用を示し、さらに代表的な OH⁻ 捕捉剤であるマンニトールより優れていることを見出し、本発明を完成するに至った。

[発明の構成]

本発明の血糖上昇抑制剤は1-フェニル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン(以下、「本化合物」と略すこともある。)またはその薬学的に許容されるその塩を有効成分とすることを特徴とするものである。

本発明に用いる本化合物の塩のうち薬学的に許容されるものとしては、具体的には特開昭62-108814号公報に記載のものが挙げられる。即ち、塩酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸等の鉍酸との塩；

炭素数1～4のアルキルアミノ基、総炭素数2～8のジアルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、カルボニル基、シアノ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基およびアセトアミド基からなる群から選ばれる同一若しくは異なる1～3個の置換基で置換されたフェニル基を表わす。)で示されるピラゾロン誘導体が強力な脂質過酸化抑制作用を有すること、そして活性酸素による脂質過酸化が主因をなす虚血性脳機能障害に対し保護作用を示すことを実際の病態モデルによって見出した(特開昭61-263917号及び特特開昭62-108814号公報)。

さらに本発明者らは活性酸素 OH⁻ による腓ランゲルハンス島の細胞破壊に基づく血糖上昇に対するピラゾロン誘導体の保護効果について、アロキサン血糖上昇モデル(バイオケミカル ファーマコロジー (Biochemical Pharmacology), 25, 1085 (1976))を用いて検討したところ、次式 (I) :

メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、酢酸、グルコール酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、シュウ酸、アスコルビン酸、クエン酸、サリチル酸、ニコチン酸、酒石酸等の有機酸との塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩；マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属との塩；アンモニア、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、N, N-ビス(ヒドロキシエチル)ピペラジン、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、エタノールアミン、N-メチルグルカミン、L-グルカミン等のアミンとの塩が挙げられる。

また、本発明に用いる本化合物の合成法については、合目的な任意の方法で合成することができ、好ましい方法の一つとしては特開昭62-108814号公報に記載されているものが挙げられる。

本化合物を臨床に応用するに際し、経口的に用いる場合は、成人に対し1回、本化合物として1～100mgを1日1～3回投与するのが好ましく、静脈

内注射の場合には1回、本化合物として0.01~10 mgを1日2~5回投与またはこれらの用量を点滴持続注入するのが好ましく、また、直腸内投与の場合には、1回、本化合物として1~100mgを1日1~3回投与するのが好ましい。また、以上の投与量は年齢、病態、症状により適宜増減することが更に好ましい。

また、経口あるいは直腸内投与の場合は、徐放化製剤として用いてもよい。

製剤化に関しては、本化合物またはその薬学的に許容される塩の一種または二種以上を、通常用いられる製剤用担体、賦形剤その他の添加物を含む組成物として使用するのが普通である。製剤用担体は固体でも液体でもよく、固体担体の例としては乳糖、白陶土(カオリン)、ショ糖、結晶セルロース、コーンスターチ、タルク、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、レシチン、塩化ナトリウム等が挙げられる。

液状の担体の例としては、シロップ、グリセリ

ン、落花生油、ポリビニルピロリドン、オリーブ油、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、水等が挙げられる。

種々の剤型をとることができ、固体担体を用いる場合は、錠剤、散剤、顆粒剤、硬ゼラチンカプセル剤、坐剤またはトローチ剤とすることができ、固体担体の量は広範に変えることができるが好ましくは約1mg~約1gとする。

液状の担体を用いる場合は、シロップ、乳液、軟ゼラチンカプセル、更にアンプル入りのような滅菌注射液または水性もしくは非水性の懸濁液とすることができる。

また、本化合物をシクロデキストリン包接体またはリポゾーム中に入れる等の操作をして用いることもできる。

[発明の効果]

本発明の1-フェニル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オンは、優れた血糖上昇抑制作用を有し、糖尿病の進展・慢性化防止あるいはこれに伴う循環障害(動脈硬化、脳梗塞、心筋梗塞)の予防薬とし

て有用である。

[発明の実施例]

以下、実施例に基づいて本発明を更に詳細に説明するが、これは本発明の範囲を何ら制限するものではない。

合成例

1-フェニル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オンの合成

エタノール50ml中にアセト酢酸エチル13.0g及びフェニルヒドラジン10.8gを加え、3時間還流撹拌した。放冷後、析出した結晶を濾取し、エタノールより再結晶して表題の化合物11.3gを無色結晶として得た。

融点:127.5~128.5℃

実施例 1

体重約300gのウイスター(Wistar)系雄性ラットを18時間絶食した後、アロキササン40mg/kgを静脈内投与した。この時、本化合物の1-フェニル-3-メチル-2-ピラゾリン-5-オン10~100mg/kg(1規定の水酸化ナトリウムに溶解後、等量の1規定

塩酸で中和し、生理食塩水にて1ml/kgとなるように調製)または脂質過酸化抑制作用を有するマンニトールを100及び300mg/kg(生理食塩水にて1ml/kgとなるように調製)をアロキササンの投与直前にそれぞれ静脈内投与した。アロキササン投与1、3及び7日後に、それぞれ尾静脈より血液50μlを採取し、3000r.p.m.にて10分間遠心分離した後、上清20μlを取り、酵素法(グルコメッサーダイレクト:シノテスト商事株式会社)により、試料中のグルコース含量を比色定量(島津UV-730、測定波長500nm)し、血糖値を次式に従って算出した。

$$\text{血糖値 (mg/dl)} = \frac{\text{検体の吸光度}}{\text{グルコース標準液の吸光度}} \times 200$$

なお対照として、生理食塩水1ml/kgのみを静脈内投与した系を用いた。

以上の結果を下記表-1に示す。



特開平3-215426 (4)

アロキサンを投与したラットの血中グルコース濃度は約 430～460 mg/dl で対照群のそれに比べて約 3.7 倍もの高い値を示したが、アロキサンの投与直前に本化合物を投与した系では、血中グルコース濃度の上昇が抑制され、特に本化合物を 30～100 mg/kg 投与した場合、対照群と同程度にまで血糖上昇が抑制された。

一方、脂質過酸化抑制剤として公知であるマンニトールを投与した系においては、血糖上昇の抑制作用は認められなかった。

以上の結果から、アロキサン血糖上昇モデルに対する本化合物の血糖上昇抑制作用は大きく、その効果は本化合物と同様に脂質過酸化抑制作用を有するものとして知られるマンニトールよりもはるかに優れていた。

製剤例 1

(1) 錠剤

下記成分を常法に従って混合し、慣用の装置により打錠した。

本化合物の有効成分 10 mg

表-1

	投与量 (mg/kg i.v.)	血中グルコース濃度 (mg/dl)		
		1日目	3日目	7日目
溶媒 ¹⁾ 投与群		431.0 ± 19.1	444.3 ± 15.6	458.8 ± 34.2
本化合物投与群	10	407.8 ± 34.4	406.5 ± 30.5	305.6 ± 69.2
	30	176.8 ± 6.4	136.5 ± 3.3	125.6 ± 2.5
	100	140.3 ± 2.8	126.6 ± 4.6	127.3 ± 3.7
マンニトール投与群	100	419.8 ± 20.1	445.1 ± 6.0	412.0 ± 22.2
	300	421.5 ± 19.2	460.7 ± 22.6	455.5 ± 13.8
対 照 群		137.8 ± 3.2	120.0 ± 2.3	123.1 ± 2.2

1) アロキサンの投与直前に、1規定 水酸化ナトリウムと1規定 塩酸の等量混合液を腹腔内投与した。

結晶セルロース 21 mg
 コーンスターチ 33 mg
 乳糖 65 mg
 ステアリン酸マグネシウム 1.3 mg

(2) 軟カプセル剤

下記成分を常法にしたがって混合し、軟カプセルに充填した。

本化合物の有効成分 10 mg
 オリーブ油 105 mg
 レシチン 6.5 mg

(3) 下記成分を常法にしたがって混合して 1 ml アンプルを調製した。

本化合物の有効成分 0.7 mg
 塩化ナトリウム 3.5 mg
 注射用蒸留水 1.0 ml

出願人 三菱化成株式会社
 代理人 弁理士 長谷川 一

(ほか1名)